

## 腸内細菌叢が宿主個体の認知機能に及ぼす影響に関する研究

牧野 友祐 (Yusuke Makino) 指導：掛山 正心

## はじめに

近年、腸内細菌叢が宿主個体の脳・行動に関与するという報告が相次いでいる。しかし腸内細菌叢と認知機能との関係についての報告は未だ少なく、関係性の有無自体が議論されている段階にある。本研究では、抗生剤であるバンコマイシン塩酸塩を用いて成獣マウスの腸内細菌叢を変化させ、行動試験を行うことで、高次の認知機能である実行機能（状況を判断し適切な行動を発現させる機能）に影響を及ぼすかどうかを調べた。

## 方法及び材料

10週齢の雄C57BL/6マウスを24匹使用した。行動試験開始の4週間前から試験終了まで、バンコマイシン塩酸塩を混水慢性投与した抗生剤投与マウス（ABX 群; 12匹）と対照マウス（Cont 群; 12匹）を作成した。我々の研究グループが以前作成した行動柔軟性試験をIntelliCage 集団型全自動行動試験装置を用いて行った。

## 結果と考察

両群とも空間学習をベースとした行動系列（Fig. 1 上）の習得は10日間で習得した。その後の習得した行動系列をもとにした反復逆転課題（Fig. 1 下）においても、逆転の繰り返しによる漸進的な成績の向上が認められたことから、両群とも反復逆転課題そのものは習得したことが示された。しかしながら、ABX群はCont群に比べ、反復逆転課題期間中の複数の箇所で誤答率が高く、特に逆転を繰り返すことで誤答率が高くなっていく傾向が見られた。また、逆転直後の場面変化への対応の様子を分析した結果、ABX群は新しい正解場面に

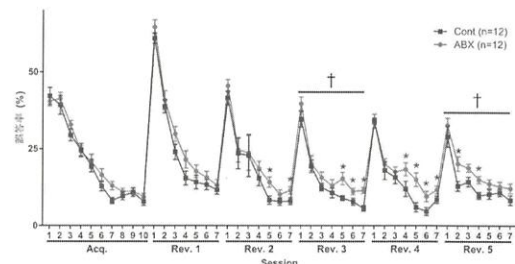


Fig. 2 行動課題における成績（誤答率） Mean±S.E.M. † P<0.05, 繰り返しの有る二元配置分散分析; \*P<0.05, 多重比較検定 (Bonferroni)

適応するタイミングが遅れていることが示唆された (Fig. 2)。

菌叢（菌存在比）を群間で比較すると、バクテロイデス門と同定できなかった門において、Cont群に比べ、ABX群の方が多く、フィルミクテス門においてはCont群が多かった。ABX群においては、菌叢の大部分をフィルミクテス門が占めていた。次に、Cont群内をバクテロイデス門とフィルミクテス門の多寡により個体を2グループ（Cont-type, ABX-type）に分け、原学習初日と各逆転課題初日における試験成績を比較すると、ABX群様の菌叢であったABX-typeの成績が悪かった (Fig. 3)。

以上の結果は、今回のバンコマイシン塩酸塩投与によって生じた腸内細菌叢の変化が実行機能に影響を及ぼし、認知的柔軟性を低下させたことを示唆している。また、今回のバンコマイシン塩酸塩の投与条件では空間学習をベースとした行動系列自体の習得には何ら影響を及ぼさないにもかかわらず、認知的柔軟性が低下したことから、腸内細菌叢の変化による認知機能への影響は行動柔軟性にあらわれやすいと考えられる。これは我々の知る限り、腸内細菌叢と実行機能との関連を示す初めての知見である。

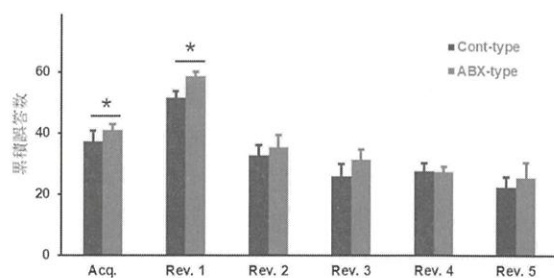


Fig. 3 原学習初日及び、各逆転課題初日における累積正答数 Mean±S.E.M. \*P<0.05, student's t-test.

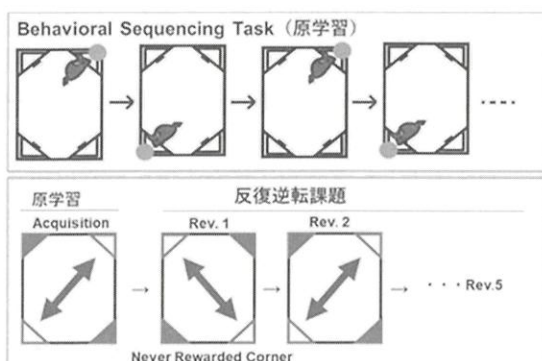


Fig. 1 行動課題概略図